

ÉRTEKEZÉSEK EMLÉKEZÉSEK

HALÁSZ BÉLA

HYPOPHYSIS
MELLSŐ LEBENY
HORMONOK
ÉS ELVÁLASZTÁSUK
IDEGI SZABÁLYOZÁSA



66

AKADÉMIAI KIADÓ, BUDAPEST

ÉRTEKEZÉSEK
EMLÉKEZÉSEK

ÉRTEKEZÉSEK EMLÉKEZÉSEK

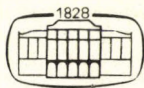
SZERKESZTI
TOLNAI MÁRTON

HALÁSZ BÉLA

**HYPOPHYSIS
MELLSŐ LEBENY
HORMONOK
ÉS ELVÁLASZTÁSUK
IDEGI SZABÁLYOZÁSA**

AKADÉMIAI SZÉKFOGLALÓ

1986. ÁPRILIS 22.



AKADÉMIAI KIADÓ, BUDAPEST

A kiadványsorozatban a Magyar Tudományos Akadémia 1982.
évi CXLII. Közgyűlése időpontjától megválasztott rendes és
levelező tagok székfoglalói — önálló kötetben — látnak
napvilágot.

A sorozat indításáról az Akadémia főtitkárának 22/1/1982.
számú állásfoglalása rendelkezett.

ISBN 963 05 4498 9

© Akadémiai Kiadó, Budapest 1988 — Halász Béla

Printed in Hungary

A környezethez való alkalmazkodásban, a reprodukcióban, valamint a szervezet belső miliője állandóságának biztosításában az agyfűggelékmirigy mellső lebenyének hormonjai és az ezek elválasztását szabályozó idegi mechanizmusok alapvető szerepet játszanak.

A mellső lebeny által termelt hat hormon már viszonylag régóta ismert. Az is tankönyvi adat, hogy e hormonok közül a növekedési hormon és a prolaktin kémiai összetételét tekintve fehérje, a luteinizáló hormon (LH), a tüszőérlelő hormon (FSH) és a thyroidea stimuláló hormon (TSH) glükoprotein, az adrenocorticotroph hormon (ACTH) pedig 39 aminosavból álló polipeptid.

A molekuláris biológia területén az utóbbi időben a kutatási eljárások fegyvertára igen jelentősen gazdagodott. Többek között kidolgozták a rekombinációs DNS (dezoxiribonukleinsav) módszert, amely lehetővé teszi specifikus fehérjék strukturális génjének közvetlen analízisét.

A legtöbb eukaryota fehérjét kódoló gén kódoló szekvenciái közé nem kódoló szekvenciák illeszkednek. A kódoló részeket exonoknak, a nem-kódolókat intronoknak nevezik. A patkány prolaktint és növekedési hormont kódoló gén 5 exonból áll, és ezek között 4 intron helyezkedik el (Barta és mt., 1981;

Chien és Thompson, 1980; Gubbins és mt., 1980; Maurer és mt., 1981). Jóllehet a prolaktin gén intronjai hosszabbak, a szétválási helyek azonosak mindkét gén esetében, ha a kódoló régiókat vesszük alapul. A két gén hasonló szerkezete is támogatja azt a feltételezést, hogy közös ősi génből fejlődtek ki az evolúció során.

A gén transcriptiójakor először egy nagyobb mRNS (messenger ribonukleinsav) precursor keletkezik, amely tartalmazza mind az exonok, mind az intronok szekvenciáját. Az érett mRNS létrejöttéhez az intron részeknek le kell hasadni és az exon részeknek pontosan összekapcsolódni. A hasadás helyét az elsődleges transcriptio során létrejött nukleotida szekvencia határozza meg. Azt találták, hogy minden fehérjét kódoló gén esetében az intronok mindig GT nukleotidával kezdődnek és AG-vel végződnek (GT–AG szabály) (*Breatnach és Chambon, 1981*). A növekedési hormon és a prolaktin gének is követik ezt a szabályt (*Seo, 1985*).

Ha a növekedési hormont és a prolaktint kódoló mRNS translatiójára sejtmentes rendszerben kerül sor, a termék mindig nagyobb, mint maga a hormon (*Brocas és mt., 1976; Evans és Rosenfeld, 1976; Evans és mt., 1977; Lingappa és mt., 1977; Maurer és McKean, 1978; Maurer és mt., 1976; Seo és mt., 1977; Spielman és Bancroft, 1977; Sussman és mt., 1976*). Ez a különbség azzal függ össze, hogy e termékek tartalmaznak még egy peptidet,

amit szignál peptidnek neveznek. Ez megfelel a szintetizálódó peptidlánc kezdeti szakaszának, ami a mRNS 5' végénél van kódolva. Ez a szignál peptid 20–30 aminosavból épül fel (*Maurer és mt.*, 1981). A szignál peptidek közös tulajdonsága, hogy centrális részükben hydrophob aminosavcsoport helyezkedik el, két végén hydrophil vagy töltéssel rendelkező aminosavakkal (*Lingappa és Blobel*, 1980). Feltételezik, hogy a növekvő polipeptid-láncnak ez a része lép akcióba az endoplasmaticus reticulum membránjával, keletkezik egy ribosoma–membrán funkcionális kapcsolat és ezzel egy új csatorna jön létre a membránon (*Lingappa és Blobel*, 1980). A fehérjeszintézis többi része már az endoplasmaticus reticulum ciszternáin belül történik. A szignál peptidet egy endopeptidáz lehasítja.

Rátérve a glükoprotein hormonokra, az LH, FSH és TSH-ra, ezek két különböző, kovalensen nem kötött alegységből, alfa és béta-alegységből épülnek fel. Az alegységeket különböző gének kódolják.

A három hormon alfa-alegysége azonos, és azt emberben egyetlen gén kódolja. Az alfa-alegységet kódoló gént emberben és tehénben izolálták és karakterizálták (*Boothby és mt.*, 1981; *Fiddes és Goodman*, 1981; *Goodwin és mt.*, 1973). E gén viszonylag nagy (emberben 9 400, tehénben 13 700 bázist tartalmaz). 4 exonból és 3 intronból áll (a gén nagyrészt az intronok teszik ki). Az alfa-alegység mRNS

megközelítően 800 bázisból áll és 116–120 aminosav translatióját kódolja. Ezen aminosav-csoport az alfa-alegység precursora. Ez a precursor is tartalmaz 24 aminosavból álló szignál-peptidet, a többi maga az alfa-alegység protein (*Chin és mt., 1981; Fiddes és Goodman, 1979; Godine és mt., 1982; Nilson és mt., 1983*).

A béta-alegységek közül csak az LH-ét említtem meg. mRNS-e kb. 700 bázisból áll (*Chin és mt., 1983*). Maga a gén 3 exonból és 2 intronból épül fel (*Chin és mt., 1983; Talmadge és mt., 1984*).

A két alegységet kódoló gén különböző chromosomákon helyezkedik el. Az alfa-alegység emberben a 6-os chromosomán, míg a béta-alegység a 19-esen (*Naylor és mt., 1983*).

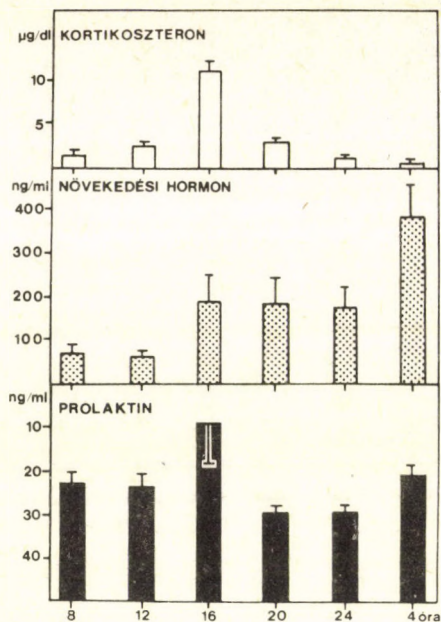
A glükoprotein hormonok alfa- és béta-alegységét kódoló két különböző gén létezése fontos és érdekes kérdést vet fel, nevezetesen miként történik az alegység gének összehangolt expressziója. Mint már említettem, az alfa-alegység és annak génje mind a három glükoprotein hormon esetében azonos, a béta-alegységek a hormon-specifikus részek. Minden bizonnyal a több gén expressziója koordinált és szövet-specifikus formában történik. A TSH sejtben csak a közös alfa-alegység gén és a specifikus TSH béta-alegység gén expressziójára kerül sor.

A mindössze 39 aminosavból felépülő ACTH bioszintéziséről ismereteink az utóbbi időben jelentősen gyarapodtak. Kiderült, hogy a sej-

tek nem magát az ACTH-t szintetizálják, hanem ennél többszörösen nagyobb, több mint 260 aminosavat tartalmazó peptidet, amelyben az ACTH-n kívül számos más bioaktív peptid, így többek között MSH-k, béta-lipotropin, béta-endorphin és ennek származékai találhatóak (*Nakanishi és mt., 1979*). Ez a peptid az ACTH béta-lipotropin precursor, vagy más néven pro-opio-melanocortin. Ennek a precursornak a hasítása a különböző szövetekben eltérő. Ugyanabból a precursorból más vegyületek keletkeznek a hypophysis mellső lebenyében és mások a közti lebenyben (*Imura és mt., 1983*). A precursor abból a szempontból is eléggé sajátos, hogy belőle sok, nagyon különféle hatású peptid keletkezik: az ACTH a mellékvesekéregre hat, a béta-endorphin az endogén opioidok nagy családjának egyik tagja, az MSH a melanophorákat stimulálja.

Ismert az ACTH–béta-lipotropin precursor mRNS-a, valamint a génje (*Nakanishi és mt., 1980, 1981*). A gén 3 exonból és két intronból tevődik össze. 7 665 bázisból áll. Az 1. exon 86, az A intron 3 708, a 2. exon 152, a B intron 2 886 és a 3. exon 833 bázispárt tartalmaz (*Takahashi és mt., 1983*). Ez a gén szerkezetileg nagyon hasonló a preproenkephalin A és a preproenkephalin B génjéhez.

Már több évtizede ismert, hogy a hypophysis mellső lebeny hormonok elválasztásában napi ritmus van, s ennek megfelelően a hormonszintek a vérben circadian fluktuációt

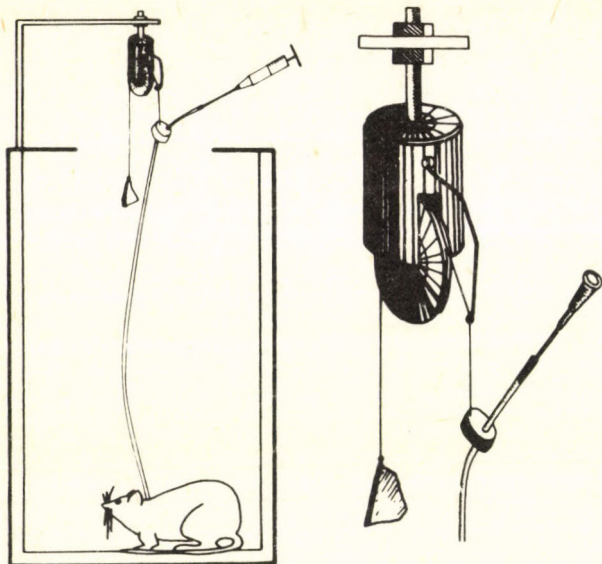


1. ábra: A vér kortikoszteron, növekedési hormon és prolaktin koncentrációjában mutatkozó ingadozások a nap 24 órája alatt

mutatnak. Ez látható az 1. ábrán, amelyen a nap különböző időszakaiban vett patkányvér kortikoszteron, növekedési hormon és prolaktin koncentrációját ábrázoltuk. Munkatársaim kimutatták, hogy még szoptató patkány vérében is circadian ritmus van a tejelválasztást serkentő prolaktin mennyiségében (*Kacsóh és Nagy, 1983*).

Sorozatos vérmintavételekkel kiderült, hogy a circadian ritmuson belül a vér hormonszin-

tekben további, úgynevezett epizodikus és pulzatil ingadozás is megfigyelhető, mely néhány perctől 1–2 óra időtartamú. Ennek a pulzatil ritmusnak a gonadotroph hormonok elválasztásában van különös jelentősége. A pulzus-frekvencia és -amplitúdó változik a ciklus folyamán (Wildt és mt., 1983). Munkatársaim megfigyelése szerint a vér prolaktin-szintje szoptató patkányban is epizodikus és pulzatil ritmust mutat (Nagy és mt., 1986). Itt jegyzem meg, hogy ma már tudunk szabadon mozgó, szoptató patkánytól is akár percenként sorozatosan vérmintát venni anélkül, hogy az állatot megérintenénk. A vérmintavételre szolgáló cső egyik vége az állat valamelyik nagyerebébe van bevezetve. Maga a cső csigarendszerhez csatlakozik, amely lehetővé teszi, hogy a cső ketrecen belüli része az állat mozgásától függően különböző hosszúságú legyen. A cső másik vége a ketrecen kívül van, és egy fecskendőhöz csatlakoztatható (2. ábra). Szoptató patkányban ingadozik a növekedési hormonszint is, a kettő azonban az esetek legnagyobb részében nem halad párhuzamosan, s ami talán még inkább meglepő, az az, hogy nincsen szoros összefüggés a vér aktuális prolaktin szintje és aközött, hogy az anya az adott időben ténylegesen szoptatta-e kölykeit vagy sem (3. ábra). Ez ellentétben áll a ma általánosan elfogadott nézettel, nevezetesen, hogy szoptató patkányban

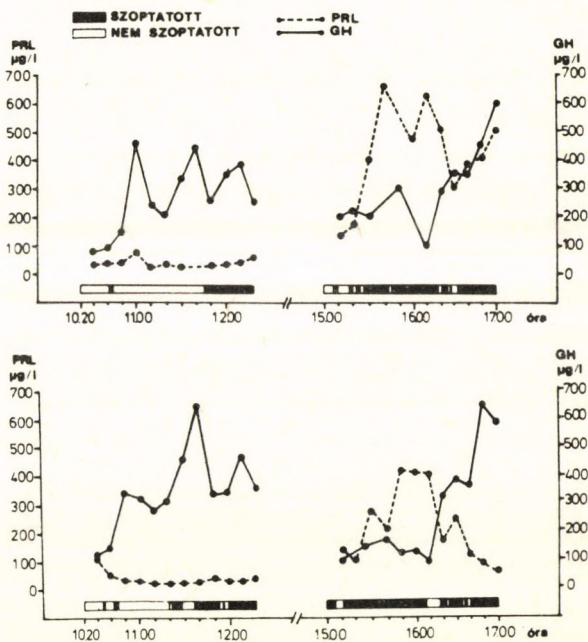


2. ábra: Az állat érintése nélküli sorozatos vérminta-vételre lehetőséget nyújtó berendezés vázlatos rajza

a vér prolaktinszintje állandóan magas, esetleg még tovább emelkedik a szoptatás idején.

A hypophysis mellső lebeny hormonok elválasztását jelentős mértékben a központi idegrendszer, azon belül elsősorban a köztiagy ventralis része, a hypothalamus, valamint a limbikus struktúrák szabályozzák. Ma már egyértelműen bizonyított, hogy a központi idegrendszer ezen befolyását neurohumoralis mechanizmus útján fejt ki. Ennek lényege, hogy bizonyos idegsejtekben olyan anyagok termelődnek, amelyek a hypophysis mellső

lebeny hormonok elválasztását serkentik vagy gátolják. Ezen ún. hypophysiotroph anyagok vagy troph hormon releasing (ürítettő) hormonok, ill. release inhibiting (ürítést gátló) hormonok vagy faktorok az eminentia medianában lévő idegvégződésekből felszabadulva bejutnak a hypophysis portalis érrendszerébe, és ezen keresztül érik el a mellső lebeny hormontermelő sejtjeit.



3. ábra: A vér prolaktin (PRL) és növekedési hormon (GH) szintben mutatkozó ingadozások két órás délelőtti és délutáni időszak alatt szabadon viselkedő, kölykeivel együttlévő patkányban

Ez ideig hat hypophysiotroph hormont ismerünk. Ezek közül öt különböző hosszúságú peptid, a hatodik pedig a prolaktin-elválasztást gátló dopamin (*Weiner és Ganong, 1978*). Az izolált peptidek a következők: thyrotrophin releasing hormon, TRH (*Boler és mt., 1969; Burgus és mt., 1969; Nair és mt., 1970; Schally és mt., 1966*), gonadotrophin releasing hormon, GnRH vagy LHRH (*Amoss és mt., 1971; Baba és mt., 1971; Schally és mt., 1971*), növekedési hormon releasing hormon, GHRH (*Guillemin és mt., 1982; Rivier és mt., 1982*), növekedési hormon felszabadulást gátló factor, GIF vagy somatostatin (*Brazeau és mt., 1973; Burgus és mt., 1973; Rivier és mt., 1973*), corticotrophin releasing factor, CRF (*Vale és mt., 1981*). Az immuncytokémia segítségével feltérképezték az ezen anyagokat termelő és az eminentia medianában végződő pályarendszereket (lásd *Halász, 1985*). Ezen kutatásokban Flerkó Béla akadémikus munkacsoportja (Pécsi Orvostudományi Egyetem, Anatómiai Intézet) és Makara Gábor dr. munkacsoportja (MTA Kísérleti Orvostudományi Kutató Intézet) ért el nemzetközi viszonylatban is igen értékes eredményeket.

Az utóbbi években sok mindent megtudtunk a hypophysiotroph neurohormonok szintéziséről, a peptideket meghatározó mRNS-ről, valamint a peptideket kódoló gén szerkezetéről. A vizsgálatokból kiderült, hogy az idegsejtek a hypophysiotroph neurohormonoknál lé-

nyegesen nagyobb peptideket szintetizálnak. Különösen érdekes ebből a szempontból a GnRH precursor, amely GnRH mellett tartalmaz 56 aminosavból álló peptidet, amit GAP-nak (gonadotrophin associated peptide) neveztek el (*Adelman* és mt., 1986). A GAP *Nikolics* és mt. (1985) vizsgálatai szerint gátolja a prolaktin-felszabadulást.

A szóban forgó neurohormonok serkentik vagy gátolják egy bizonyos hypophysis mellső lebeny hormon vagy egyes hormonok felszabadulását a sejtekből. E hatás mechanizmusának bevezető fázisa a neurohormonnak a hypophysis-sejteken lévő receptorokhoz való kötődése. Az ezt közvetlenül követő történéseket illetően az elképzelések a legutóbbi években változtak, és a következőkben foglalhatók össze. Úgy tűnik, hogy két alapvető mechanizmus különíthető el (*MacLeod* és mt., 1985), s a különböző neurohormonok vagy az egyik, vagy a másik mechanizmussal hatnak. Az egyik mechanizmus bevezető fázisa a foszfatidilinozitol-4,5-bifoszfát hidrolízise inozitol trifoszfáttá és diacilglicerollá, ami többszörös áttétellel sejten belüli kalcium-felszabaduláshoz vezet. A felszabadult kalcium kalcium-függő enzimeket aktivál, és a végeredmény nagy mennyiségű hormon ürülése a sejtéből. Feltehetően ezzel a mechanizmussal hat a TRH és a GnRH. A GHRH és valószínűleg a CRF más mechanizmussal fejti ki hatását, nevezetesen stimulálja az adenilcikláz ciklikus AMP (ade-

nozinmonofoszfát) rendszert, fokozódik a kalcium beáramlás a sejtbe, ami hormon-kiáramláshoz vezet. A legújabb adatok arra utalnak, hogy ezek az anyagok nemcsak a hormon ürülését befolyásolják, hanem szintézisét is. Kimutatták, hogy hatásukra megnő a sejtekben a hormon-szintézishez szükséges mRNS mennyisége. Így például a prolaktin-elválasztást stimuláló TRH hatására emelkedik a prolaktin mRNS mennyisége a cytoplasmában (*Evans és mt.*, 1978). Ez arra enged következtetni, hogy a releasing hormonok stimulálják a hormon mRNS transcriptióját.

Nem egyértelműen eldöntött az a kérdés, hogy az egyedfejlődés során milyen szerepe van a hypophysiotroph neurohormonoknak a hypophysis strukturális és funkcionális differenciálódásában. Munkatársaim adatai szerint magának az embryonális hypophysisnek van bizonyos fokú képessége a differenciálódásra (*Nemeskéri és mt.*, 1983). Erre utalnak azok a megfigyeléseink, hogy nagyon korai embryonális stádiumban kivett hypophysisekben, amelyekben a kivételkor immuncytokémiai eljárással hormont még nem lehet kimutatni, in vitro tenyésztve megjelennek a különböző hormont tartalmazó sejtek, s ezek a sejtek in vitro körülmények között képesek is felszabadítani a hormont.

Munkatársam, *Nemeskéri Ágnes* jelenleg tanulmányozza, hogy a hypophysiotroph neurohormonok a nagyon korai embryonális stádi-

umban lévő hypophysis differenciálódását befolyásolják-e. Eddigi észleletei szerint van differenciálódást stimuláló hatásuk, legalábbis az ez ideig vizsgált GnRH-nak. Úgy tűnik azonban, hogy ez a hatás nem szelektív, nemcsak a gonadotroph sejteket érinti, hanem egyéb hypophysis-sejtet is. További kísérletek fogják eldönteni, hogy a többi hypophysiotroph neurohormonra is érvényes-e ez, vagy sem.

Az elmúlt évtizedekben felderítették a központi idegrendszer monoaminerg rendszereit. Ezek túlnyomó többsége az alsó agytörzsből indul ki és sugárzik az agy, illetve a gerincvelő különböző területeire. Ismeretessé vált az is, hogy a monoaminok hatnak a troph hormonok elválasztására, s ezt a hatásukat nem közvetlenül a hypophysisre fejtik ki (kivéve természetesen a tubero–infundibularis dopaminerg rendszert), hanem a központi idegrendszer szintjén (*Weiner és Ganong, 1978*).

Munkatársammal, *Bánky Zsuzsannával* (*Bánky és mt., 1986*) kimutattuk, hogy a monoaminok, közelebbről a szerotonin alapvető jelentőségű az ACTH–kortikoszteron circadian ritmusnak az egyedfejlődés során történő megjelenéséhez. Kísérletes adatok bizonyítják, hogy a circadian kortikoszteron ritmushoz a nucleus suprachiasmaticus épsége szükséges (*Moore és Eichler, 1972; Raisman és Brown-Grant, 1977*). E hypothalamikus magnak igen gazdag a szerotoninerg beidegzése (*Azmitia és*

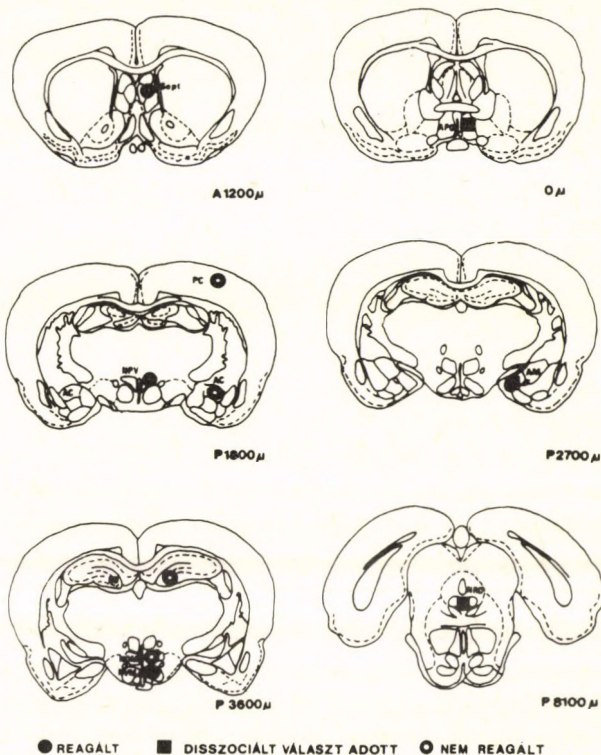
Segal, 1978). Kiindulva abból, hogy patkányban 20–22 napos korban jelenik meg a kortikoszteron napi ritmus, 16 napos patkánynak, vagyis a kortikoszteron ritmus megjelenése előtt a nucleus suprachiasmaticus környékére a szerotoninerg struktúrákat szelektíven károsító neurotoxint, 5,7-dihidroxitriptamint adtunk. A beadás után különböző idővel vizsgáltuk, hogy az állatok vérének kortikoszteronkoncentrációjában vannak-e napi ingadozások. Még 7 héttel a beavatkozás után sem találtunk ilyen ritmust. Ugyanakkor ezen állatokban az egyéb hormonritmusok kimutathatók voltak, és éter-stresszre a kortikoszteron szint megemelkedett. A neurotoxinnal kezelt állatok nucleus suprachiasmaticusában 7 héttel a beavatkozás után szerotonin immunreaktív rostokat csak nagyon elvétve lehetett kimutatni immuncytokémiai eljárással. Maguk az idegsejtek ugyanakkor épnek tűntek. A neurotoxinnal kezelt állatokban csak három hónappal a kezelést követően találtunk kortikoszteron ritmust, és ekkor már a szerotonin immunreaktív idegrostok nagyobb számban jelentek a nucleus suprachiasmaticusban. Megfigyelésünk az első észlelet, amely arra utal, hogy egy neurotranszmitter jelenléte elengedhetetlen bizonyos idegrendszeri struktúrák funkcionális differenciálódásához.

Az utóbbi évtizedek kutatásaiból kiderült az is, hogy a monoaminerg rendszerek mellett több tucat olyan peptid és több aminosav is

előfordul a központi idegrendszerben, amely feltehetően neurotransmitter vagy neuromodulator szerepet tölt be. Ismeretessé vált az is, hogy ezen peptidek, illetve aminosavak legnagyobb része hat (serkenti vagy gátolja) a különböző troph hormonok elválasztására (részleteket lásd *Halász* (1984) munkájában). Kevés kivételtől eltekintve ezen anyagok is a központi idegrendszer szintjén fejtik ki szóban forgó hatásukat. A neurotransmitterként, neuromodulorként, vagy neurohormonként szóba jövő peptidek jelentős csoportját képviselik az opioid peptidek. Ezek valamennyi hypophysis hormon elválasztására hatnak. Hatásukat feltehetően monoaminerg rendszerek közvetítésével fejtik ki (*Halász és mt.*, 1981). Hogy a viszonyok mennyire bonyolultak, annak illusztrálására két észleletünket említem. Attól függően, hogy milyenek az aktuális kísérleti feltételek és körülmények, ugyanaz az opioid peptid egyik esetben serkentő, másik esetben gátló befolyást gyakorol a hormonszekrécióra. (D-Met², Pro⁵)-enkefalinamid hatására kölykeitől néhány órára elválasztott laktáló patkányban a nem-szojtató állathoz hasonlóan a vér prolaktin hormon-szintje emelkedik. Ezzel szemben kölykeivel folyamatosan együtt lévő patkányban ellentétes eredményt kapunk, a vér prolaktin-koncentrációja az opioid beadása után jelentősen csökken (*Nagy és mt.*, 1984).

Tanulmányozva az opioid peptidek hypophysis hormon elválasztására kifejtett hatásának helyét, *Molnár Judit* és *Marton Jenő* munkatársaimmal azt tapasztaltuk, hogy a hormonválaszok az agy különböző területéről kiválthatók (4. ábra). Egyes agyterületekről disszociált választ kaptunk, értvén ez alatt azt, hogy utóbbi régiókba történt beadás esetén csak egyes hormonok szintje változott meg, másoké nem. Az eredmények arra utalnak, hogy az opioid peptidek hypophysis-funkcióra gyakorolt befolyásukat feltehetően több agyi területre fejtik ki, s ezen területek egy része csak egyes hormonok elválasztására hat. Összhangban vannak ezen feltételezéssel azok a megfigyelések, amelyek arra utalnak, hogy az opioid peptidek az egyes troph hormonokra gyakorolt hatásukat eltérő opiát receptorokon keresztül fejtik ki (*Krulich* és mt., 1986a, b; *Panerai* és mt., 1985; *Wiesner* és mt., 1985).

Említettem, hogy a központi idegrendszerben több tucat peptid, számos monoamin fordul elő, amely mind bizonyítottan vagy feltehetően neurotranszmitter, illetve neuromodulator funkciót tölt be, és hat a hypophysis hormonok elválasztására. Alig rendelkezünk valami információval arról, hogy ezekkel a különböző anyagokkal kommunikáló idegelemek miként szerveződnek a központi idegrendszeren belül, vagyis ingerületátvivő anyag szempontjából az idegsejtek miként kapcsolódnak egymáshoz. *Kiss József* munkatársammal né-

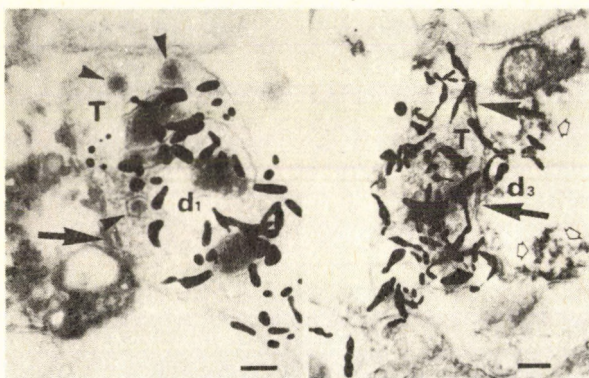


4. ábra: A (D-Met², Pro⁵)-enkefalinamidra, illetve naloxonra (opiát receptor blokkoló) reagáló (hypophysis prolaktin, növekedési hormon és ACTH választ eredményező), disszociált választ adó és nem reagáló agyi régiók. AC: centralis amygdala; AM: medialis amygdala; APO: preoptikus area; GD: gyrus dentatus; NDM: nucleus dorsomedialis hypothalami; NPV: nucleus paraventricularis hypothalami; NRD: nucleus raphe dorsalis; NVM: nucleus ventromedialis hypothalami; PC: parietalis kéreg; Sept: septum; A: bregma előtt, P: bregma mögött

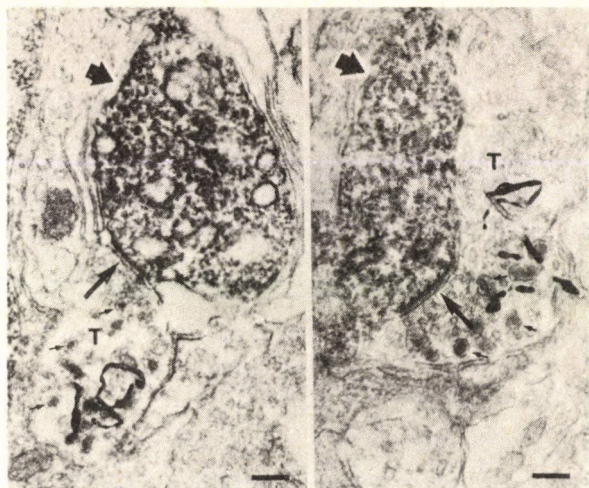
hány éve kezdtünk ilyen irányú vizsgálatokat. Ez ideig szerotoninerg elemeknek vasoactív intestinalis polypeptid neuronokkal, GnRH neuronokkal és dopaminerg neuronokkal való kapcsolatát elemeztük.

A transzmitter-specifikus neuronális kapcsolatok elemzéséhez szükséges, hogy legalább két különböző ingerületátvivő anyaggal működő idegelemet elektronmikroszkópos szinten identifikálni lehessen. Ezt munkatársam az immunocyto kémia és az autoradiográfia kombinációjával oldotta meg.

Miután az irodalomból jól ismert, hogy a szerotoninerg elemek szelektíven felveszik a triciált szerotonint, s a felvétel autoradiográ-



5. ábra: Triciált hidroxitriptaminnal autoradiográfiásan jelölt (vagyis szerotoninerg) idegvégződések (T) synaptikus kapcsolatban GnRH immunreaktív dendritekkel (d_1 , d_3). A nyilak a synapsisra, a nyílhegyek szemcsés vesiculumokra, az üres nyilak nagyobb tömegű (immun) reakciótermékre mutatnak. A nagyítást jelző vízszintes vonal a baloldali felvételen $0,2 \mu\text{m}$ -nek, a jobboldalin $0,3 \mu\text{m}$ -nek felel meg

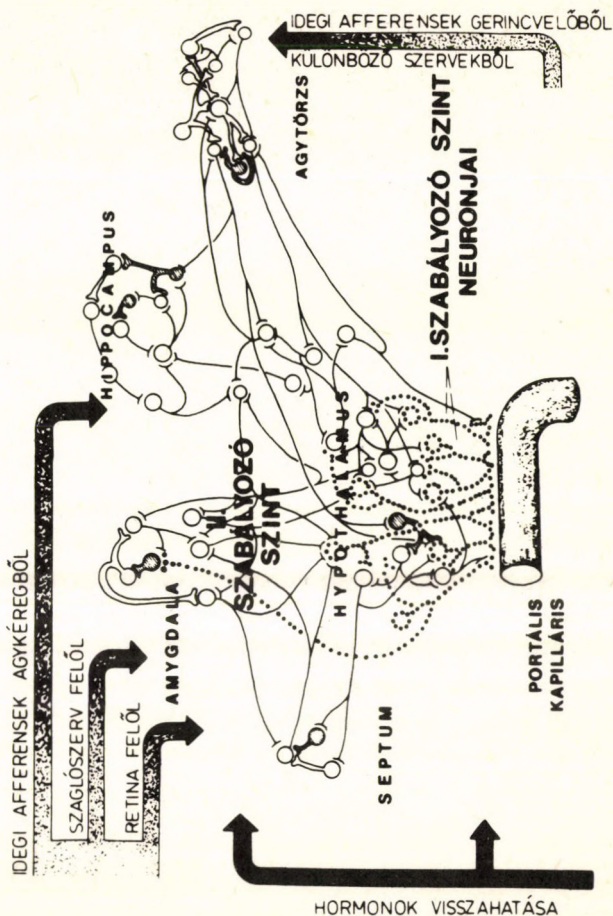


6. ábra: Autoradiográfiásan jelölt szerotoninerg boutonok (T) synaptizálnak (hosszú nyilak) tirozin-hidroxiláz immunreaktív (azaz dopaminerg) dendritekkel (vastag nyilak). A rövid, vékony nyilak dense-core vesiculumokra mutatnak. A nagyítást jelző vízszintes vonal a baloldali képen $0,2\ \mu\text{m}$ -nek, a jobb oldalin $0,15\ \mu\text{m}$ -nek felel meg

fiásan jól detektálható (Aghajanian és Bloom, 1967), ezt az eljárást alkalmaztuk a szerotoninerg elemek jelölésére. A peptiderg elemeket immuncytokémiai eljárással azonosítottuk. A dopaminerg neuronok kimutatására a tirozin-hidroxiláz enzim immuncytokémiai eljárással történő jelölését használtuk.

Vizsgálataink szerint szerotoninerg elemek synapsist képeznek vasoactiv intestinalis polypeptid (Kiss és mt., 1984), GnRH (5. ábra) (Kiss és Halász, 1985) és tubero–infundibularis dopaminerg idegsejtekkel (6. ábra) (Kiss és Halász, 1986).

Befejezésül egy sémás ábrán (7. ábra) foglalom össze a hypophysis mellső lebeny működését szabályozó idegi struktúrák szerveződését, kapcsolatait. Ha ezt az ábrát összehasonlítjuk a Szentágothaival, Flerkóval és Mess-sel közösen írt monográfiánk 1968. évi kiadásában szereplő 153. ábrával, kiderül, hogy a két ábra között nincs alapvető különbség, az 1968-as ábrán szereplő összefüggések ma is változatlanul érvényesek. Nem szabad azonban elfeledni azt, hogy annak idején ezeket az összefüggéseket csak meglehetősen indirekt adatok alapján lehetett felvetni. Az azóta eltelt idő alatt direkt információk tömege gyűlt össze, ismereteink mélységben rendkívül gazdagodtak. Utalok itt többek között arra, hogy a hypophysis mellső lebeny hormonok szintéziséről 20 évvel ezelőtt nagyon keveset tudtunk. Csak indirekt bizonyítékok alapján feltételeztük, hogy melyik hormont milyen sejt termeli. Ma pedig már a hormonokat kódoló gén szerkezete is ismert. 20 évvel ezelőtt tudtuk azt, hogy a hypothalamus kivonatoknak van hypophysis hormonok felszabadulását serkentő, illetve gátló aktivitása. Ma már ismerjük ezen aktivitásért felelős anyagok kémiai szerkezetét, megtörtént szintézisük, s ezen szerek már bevonultak a modern orvosi diagnosztika és terápia fegyvertárába. Tudjuk, hogy az ezen anyagokat termelő idegsejtek hol helyezkednek el az agyban. Időközben több tucat olyan peptidet ismertünk meg, amely feltehetően



7. ábra: Összefoglaló sémás ábra a hypophysis mellső lebeny hormonok elválasztását szabályozó idegi struktúrák szerveződéséről, kapcsolatairól. Az I. szabályozó szint neuronjai termelik a hypophysiotroph neurohormonokat. Az összefoglalóan II. szabályozó szintnek nevezett agyterületek neuronjai bonyolult kapcsolatban vannak egymással, sokféle behatás éri őket és az I. szinten keresztül fejtik ki befolyásukat a hypophysis működésére

neurotranszmitter vagy neuromodulator szerepet tölt be a központi idegrendszerben, és hat a hypophysis mellső lebeny működésére. Megkezdődött a transzmitter-specifikus idegi kapcsolatok elemzése.

Ezek a kiragadott részletek is érzékeltetik azt a hatalmas fejlődést, ami a neuroendokrinológia területén az utóbbi évtizedekben bekövetkezett. Örömmel tölthet el bennünket az a tudat, hogy mi magyarok értékesen hozzájárultunk ehhez a fejlődéshez. Öröm az is, hogy számos igen tehetséges fiatal magyar kutató dolgozik napjainkban ezen a területen, idehaza vagy éppen tanulmányúton valamelyik nemzetközi élvonalba tartozó külföldi laboratóriumban.

Köszönöm munkatársaim odaadó munkáját, értékes közreműködését és köszönöm a Magyar Tudományos Akadémiának kutatásainkhoz nyújtott támogatását.

IRODALOM

- ADELMAN, J. P., MASON, A. J., HAYFLICK, J. S. és SEEBURG, P. H.: Isolation of the gene and hypothalamic cDNA for the common precursor of gonadotropin-releasing hormone and prolactin release-inhibiting factor in human and rat. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 83 179–193 (1986).
- AGHAJANIAN, G. K. és BLOOM, F. E.: Localization of tritiated serotonin in rat brain by electron microscopic autoradiography. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 156 23–30 (1967).
- AMOSS, M., BURGUS, R., BLACKWELL, R., VALE, W., FELLOWS, R. és GUILLEMIN, R.: Purification, amino acid composition and N-terminus of the hypothalamic luteinizing hormone releasing factor (LRF) of ovine origin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 44 205–210 (1971).
- AZMITIA, E. C. és SEGAL, M.: An autoradiographic analysis of the differential ascending projections of the dorsal and median raphe nuclei in the rat. *J. Comp. Neurol.* 179 641–659 (1978).
- BABA, Y., MATSUO, H. és SCHALLY, A. V.: Structure of the porcine LH- and FSH-releasing hormone II. Confirmation of the proposed structure by conventional sequential analyses. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 44 459–467 (1971).
- BARTA, A., RICHARD, R. I., BAXTER, J. D. és SHINE, J.: Primary structure and evolution of rat growth hormone gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 78 4867–4871 (1981).
- BÁNKY, ZS., HALÁSZ, B. és NAGY, GY.: Circadian corticosterone rhythm did not develop in rats seven weeks after destruction with 5,7-dihydroxytryptamine of the serotonergic nerve terminals in the suprachiasmatic nucleus at the age of 16 days. *Brain Res.* 369 119–124 (1986).
- BOLER, J., ESZMANN, F., FOLKERS, K., BOWERS, C. Y. és SCHALLY, A. V.: The identity of chemical and hormonal properties of the thyrotropin releasing hormone and pyroglutamyl-histidyl-proline amide. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 37 705–710 (1969).

- BOOTHBY, M., RUDDON, R. W., ANDERSON, C., McWILLIAMS, D. és BOIME, I.: A single gonadotropin alpha-subunit gene in normal tissue and tumor-derived cell-lines. *J. Biol. Chem.* 256 5121–5127 (1981).
- BRAZEAU, P., VALE, W., BURGUS, R., LING, N., BUTCHER, M., RIVIER, C. és GUILLEMIN, R.: Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. *Science* 179 77–79 (1973).
- BREATNACH, R. és CHAMBON, P.: Organization and expression of eukaryotic split genes coding for proteins. *Annu. Rev. Biochem.* 50 349–383 (1981).
- BROCAS, H., SEO, H., REFETOFF, S. és VASSART, G.: Simultaneous translation of growth hormone and prolactin messenger RNA from rat pituitary tumor cells. *FEBS Lett.* 70 175–179 (1976).
- BURGUS, R., DUNN, T. F., DESIDERO, D. és GUILLEMIN, R.: Structure moléculaire de facteur hypothalamique hypophysiotrope TRF d'origine ovine mise en évidence par spectrométrie de masse de la sequence PCA-His-Pro-NH². *C. R. Acad. Sci. (III)*. 269 1870–1873 (1969).
- BURGUS, R., LING, N., BUTCHER, M. és GUILLEMIN, R.: Primary structure of somatostatin, a hypothalamic peptide that inhibits the secretion of pituitary growth hormone. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 70, 684–688 (1973).
- CHIEN, Y. H. és THOMPSON, E. B.: Genomic organization of rat prolactin and growth hormone genes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77 4583–4587 (1980).
- CHIN, W. W., KRONENBERG, H. M., DEE, P. C., MALOOF, F. és HABENER, J. F.: Nucleotide sequence of the mRNA encoding the pre-alpha-subunit of mouse thyrotropin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 78 5329–5333 (1981).
- CHIN, W. W., GODINE, J. E., KLEIN, D. R., CHANG, A. S., TAN, L. K. és HABENER, J. F.: Nucleotide sequence of the cDNA encoding the precursor of the beta subunit of rat lutropin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 80 4649–4653 (1983).
- EVANS, G. A. és ROSENFELD, M. G.: Cell free synthesis of a prolactin precursor directed by mRNA from cultured rat pituitary cells. *J. Biol. Chem.* 251 2842–2847 (1976).

- EVANS, G. A., HUCKO, J. és ROSENFELD, M. G.: Prolactin represents the initial product of prolactin mRNA translation. *Endocrinology* 101 1807–1814 (1977).
- EVANS, G. A., DAVID, D. N. és ROSENFELD, M. B.: Regulation of prolactin and somatotropin mRNAs by thyroliberin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 75 1294–1298 (1978).
- FIDDES, J. C. és GOODMAN, H. M.: Isolation, cloning and sequence analysis of the cDNA for the alpha-subunit of human chorionic gonadotropin. *Nature* 281 351–355 (1979).
- FIDDES, J. C. és GOODMAN, H. M.: The gene encoding the common alpha subunit of the four human glycoprotein hormones. *J. Mol. Appl. Genet.* 1 3–18 (1981).
- GODINE, J. E., CHIN, W. W. és HABENER, J. F.: Alpha subunit of rat pituitary glycoprotein hormones: Primary structure of the precursor determined from the nucleotide sequence of cloned cDNAs. *J. Biol. Chem.* 257 8368–8371 (1982).
- GOODWIN, R. G., MONCMAN, C. L., ROTTMAN, F. M. és NILSON, J. H.: Characterization and nucleotide sequence of the gene for the common alpha subunit of the bovine pituitary glycoprotein hormones. *Nucleic Acid. Res.* 11 6873–6882 (1983).
- GUBBINS, E. J., MAURER, R. A., LAGRIMINI, M., ERWIN, C. R. és DONELSON, J. E.: Structure of the rat prolactin gene. *J. Biol. Chem.* 255 8655–8662 (1980).
- GUILLEMIN, R., BRAZEAU, P., BOHLEN, P., ESCH, F., LING, N. és WEHRENBURG, W. B.: Growth hormone-releasing factor from a human pancreatic tumor that caused acromegaly. *Science* 218 585–587 (1982).
- HALÁSZ, B., NAGY, GY., MOLNÁR, J., MARTON, J., BÁNKY, ZS., LUKÁTS, O. és VIZI, E. SZ.: On the site and mode of action of enkephalins and enkephalin analogues on anterior pituitary hormone secretion in rats. In: E. STARK, G. B. MAKARA, B. HALÁSZ és GY. RAPPAY (eds): *Endocrinology, Neuroendocrinology, Neuropeptides II. Adv. Physiol. Sci. Vol. 14.* Akadémiai Kiadó, Budapest, 1981. pp. 315–325.
- HALÁSZ, B.: Peptides and the neuroendocrine system. In: F. LÁSZLÓ és F. ANTONI (eds): *Biomedical Significance of Peptide Research.* Akadémiai Kiadó, Budapest, 1984. pp. 49–60.

- HALÁSZ, B.: Hypothalamo-anterior pituitary system and pituitary portal vessels. In: H. IMURA (ed.): *The Pituitary Gland. Comprehensive Endocrinology* (series ed. L. MARTINI) Raven Press, New York, 1985. pp. 1–23.
- IMURA, H., NAKAI, Y., NAKAO, K., OKI, S., TANAKA, I., JINGAMI, H., YOSHIMASA, T., TSUKADA, T., IKEDA, Y., SUDA, M. és SAKAMOTO, M.: Biosynthesis and distribution of opioid peptides. *J. Endocrinol. Invest.* 6 139–149 (1983).
- KACSÓH, B. és NAGY, GY.: Circadian rhythms in plasma prolactin, luteinizing hormone and hypophyseal prolactin levels in lactating rats. *Endocrinol. Exp. (Bratisl.)* 17 301–310 (1983).
- KISS, J., LÉRÁNT, CS. és HALÁSZ, B.: Serotonergic endings on VIP-neurons in the suprachiasmatic nucleus and on ACTH-neurons in the arcuate nucleus of the rat hypothalamus. A combination of high resolution autoradiography and electron microscopic immunohistochemistry. *Neurosci. Lett.* 44 119–124 (1984).
- KISS, J. és HALÁSZ, B.: Demonstration of serotonergic axons terminating on LHRH neurons in the preoptic area of the rat using a combination of immunocytochemistry and high resolution autoradiography. *Neuroscience* 14 69–78 (1985).
- KISS, J. és HALÁSZ, B.: Synaptic connections between serotonergic axon terminals and tyrosine hydroxylase-immunoreactive neurons in the arcuate nucleus of the rat hypothalamus. A combination of electron microscopic autoradiography and immunocytochemistry. *Brain Res.* 364 284–294 (1986).
- KRULICH, L., KOENIG, J. I., CONWAY, S., McCANN, S. M. és MAYFIELD, M. A. (1986a): Opioid K receptors and the secretion of prolactin (PRL) and growth hormone (GH) in the rat. *Neuroendocrinology* 42 75–81 (1986a).
- KRULICH, L., KOENIG, J. I., CONWAY, S., McCANN, S. M. és MAYFIELD, M. A.: (1986b): Opioid K receptors and the secretion of prolactin (PRL) and growth hormone (GH) in the rat. *Neuroendocrinology* 42 82–87 (1986b).
- LINGAPPA, V. L. és BLOBEL, G.: Early events in the biosynthesis of secretory and membrane proteins: the signal hypothesis. *Recent. Prog. Horm. Res.* 36 451–475 (1980).

- LINGAPPA, V. R., DEVELLERS-THIERRY, A. és BLOBEL, G.: Nascent prehormones are intermediates in the biosynthesis of authentic bovine pituitary growth hormone and prolactin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 74 2432–2436 (1977).
- MACLEOD, R. M., JUDD, A. M., JARVIS, W. D., CANONICO, P. L. és LOGIN, J. S.: Receptor and post-receptor mechanisms for hypothalamic peptides at the pituitary level. *J. Endocrin. Invest. 8. Suppl. 3.* 67 (abstract) (1985).
- MAURER, R. A. és McKEAN, D. T.: Synthesis of preprolactin and conversion to prolactin in intact cells and a cell free system. *J. Biol. Chem.* 253 6315–6318 (1978).
- MAURER, R. A., STOINE, R. és GORSKI, J.: Cell free synthesis of a larger translation product of prolactin messenger RNA. *J. Biol. Chem.* 251 2801–2807 (1976).
- MAURER, R. A., ERWIN, C. R. és DONELSON, J. E.: Analysis of 5'flanking sequences and intron–exon boundaries of the rat PRL gene. *J. Biol. Chem.* 256 10 524–10 528 (1981).
- MOORE, R. Y. és EICHLER, V. B.: Loss of circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat. *Brain Res.* 42 201–202 (1972).
- NAGY, G., KACSÓH, B. és HALÁSZ, B.: Episodic prolactin and growth hormone secretion not related to the actual suckling activity in lactating rats. *J. Endocr.* 111 137–142 (1986).
- NAGY, GY., TAKÁCS, L. és HALÁSZ, B.: (D-Met², Pro⁵)-enkephalinamide causes a decrease in plasma prolactin levels of lactating rats continuously suckled and an increase in those deprived of their litter. *Regulatory Peptides* 8 321–326 (1984).
- NAIR, R. M. G., BARRETT, J. F., BOWERS, C. Y. és SCHALLY, A. V.: Structure of porcine thyrotropin releasing hormone. *Biochemistry* 9 1103–1106 (1970).
- NAKANISHI, S., INOUE, A., KITA, T., NAKAMURA, M., CHANG, A. C. Y., COHEN, S. N. és NUMA, S.: Nucleotide sequence of cloned cDNA for bovine corticotropin-beta-lipotropin precursor. *Nature* 278 423–427 (1979).
- NAKANISHI, S., TERANISHI, Y., NODA, M., NOTAKE, M., WATANABE, Y., KAKIDANI, H., JINGAMI, H. és NUMA, S.: The protein coding sequence of the bovine ACTH-beta LPH precursor gene is split near the signal peptide region. *Nature* 287 752–755 (1980).

- NAKANISHI, S., TERANISHI, Y., WATANABE, Y., NOTAKE, M., NODA, M., KAKIDANI, H., JINGAMI, H. és NUMA S.: Isolation and characterization of the bovine corticotropin/beta-lipotropin precursor gene. *Eur. J. Biochem.* 115 429–438 (1981).
- NAYLOR, S. L., CHIN, W. W., GOODMAN, H. M., LALLEY, P. A. GERZESCHIK, K. H. és SAKAGUCHI, A. Y.: Chromosomal assignment of genes encoding the alpha and beta subunits of glycoprotein hormones in man and mouse. *Somatic Cell Genet.* 9 757–770 (1983).
- NEMESKÉRI, Á., HALÁSZ, B. és KURCZ, M.: Ontogenesis of the rat hypothalamo–adenohypophyseal system and inherent capacity of the fetal pituitary to differentiate into hormone-synthesizing and releasing cells. In: BHAT-NAGAR, S. S. (ed.) *The Anterior Pituitary Gland*. Raven Press, New York, 1983. pp. 341–354.
- NIKOLICS, K., MASON, A. J., SZÖNYI, É., RAMACH-ANDRAN, J. és SEEBURG, P. H.: A prolactin-inhibiting factor within the precursor for human gonadotropin-releasing hormone. *Nature* 316 511–517 (1985).
- NILSON, J. H., THOMASON, A. R., CSERBAK, M. T., MONCMAN, C. L. és WOYCHIK, R. P.: Nucleotide sequence of a cDNA for the common alpha subunit of the bovine pituitary glycoprotein hormones. *J. Biol. Chem.* 258 4679–4682 (1983).
- PANERAI, A. E., PETRAGLIA, F., SACERDOTE, P. és GENAZZANI, A. R.: Mainly μ -opiate receptors are involved in luteinizing hormone and prolactin secretion. *Endocrinology* 117 1096–1099 (1985).
- RAISMAN, G. és BROWN-GRANT, K.: The suprachiasmatic syndrome: Endocrine and behavioral abnormalities following lesions of the suprachiasmatic nuclei in the female rat. *Proc. R. Soc. Lond. Biol.* 198 297–314 (1977).
- RIVIER, J., BRAZEAU, P., VALE, W., LING, N., BURGUS, R., GILON, G., YARDLEY, J. és GUILLEMIN, R.: Synthèse totale par phase solide d'un tétradecapeptide ayant les propriétés chimique et biologique de la somatostatine. *C. R. Acad. Sci. (III)*. 276 666–669 (1973).
- RIVIER, J., SPIESS, J., THORNER, M. és VALE, W.: Characterization of a growth hormone-releasing factor from a human pancreatic-islet tumour. *Nature* 300 276–278 (1982).

- SCHALLY, A. V., BOWERS, C. Y., REDDING, T. W. és BARRETT, J. F.: Isolation of thyrotropin releasing factor (TRF) from porcine hypothalamus. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 25 165–169 (1966).
- SCHALLY, A. V., ARIMURA, A., BABA, Y., NAIR, R. M. G., MATSUO, A., REDDING, T. W., DEBELJUK, L. és WHITE, M. F.: Isolation and properties of the FSH and LH releasing hormone. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 43 393–399 (1971).
- SEO, H.: Growth hormone and prolactin: Chemistry, gene organization, biosynthesis and regulation of gene expression. In: H. IMURA (ed.). *The Pituitary Gland. Comprehensive Endocrinology* (series ed. L. MARTINI). Raven Press, New York, 1985. pp. 57–82.
- SEO, H., REFETOFF, S., VASSART, G. és SCHERBERG, N.: Cell free translation of human prolactin messenger RNA. Evidence for the existence of a hormone precursor. *Endocrinology* 100 134 (1977).
- SPIELMAN, L. L. és BANCROFT, F. C.: Pregrowth hormone evidence for conversion to growth hormone during synthesis on membrane bound polysomes. *Endocrinology* 101 651–658 (1977).
- SUSSMAN, P. M., TUSHINSKI, R. J. és BANCROFT, F. C.: Pregrowth hormone: Product of the translation in vitro of messenger RNA coding for growth hormone. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 73 29–33 (1976).
- SZENTÁGOTHAJ, J., FLERKÓ, B., MESS, B. és HALÁSZ, B.: *Hypothalamic Control of the Anterior Pituitary*. Third edition. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1968. p. 386.
- TAKAHASHI, H., HAKAMATA, Y., WATANABE, Y., KIKUNO, R., MYATA, T. és NUMA, S.: Complete nucleotide sequence of the human corticotropin-beta-lipotropin precursor gene. *Nucleic Acids Res.* 11 6847–6858 (1983).
- TALMADGE, K., VAMVAKOPOULOS, N. C. és FIDDES, J. C.: Evolution of the genes for the beta subunits of human chorionic gonadotropin and luteinizing hormone. *Nature* 307 37–40 (1984).
- VALE, W., SPIESS, J., RIVIER, C. és RIVIER, J.: Characterization of a 41-residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and beta-endorphin. *Science* 213 1394–1397 (1981).

- WEINER, R. I. és GANONG, W. F.: Role of brain monoamines and histamine in regulation of anterior pituitary secretion. *Physiol. Rev.* 58 905–976 (1978).
- WIESNER, J. B., KOENIG, J. I., KRULICH, L. és MOSS, R. L.: Possible delta receptors mediation of the effect of beta-endorphin on luteinizing hormone (LH) release, but not on prolactin (PRL) release in the ovariectomized rat. *Endocrinology* 116 475–477 (1985).
- WILDT, L., SCHWILDEN, H., WESNER, G., ROLL, C., BRENSING, K. A., LUCKHAUS, J., BAHR, M. és LEYENDECKER, G.: The pulsatile pattern of gonadotropin secretion and follicular development during the menstrual cycle and in women with hypothalamic and hyperandrogenic amenorrhea. In: G. LEYENDECKER, H. STOCK és L. WILDT (eds): *Brain and Pituitary Peptides II. Pulsatile Administration of Gn-RH in Hypothalamic Failure: Basic and Clinical Aspects*. Karger, Basel, 1983. pp. 28–57.

**A kiadásért felelős az Akadémiai Kiadó
és Nyomda Vállalat főigazgatója**

Felelős szerkesztő: Maleczky Anikó

Műszaki szerkesztő: Kiss Zsuzsa

Terjedelem: 1,77 (A/5) ív

HU ISSN 0236-6258

87.16849 Akadémiai Kiadó és Nyomda Vállalat

Felelős vezető: Hazai György

